



NATURE SCIENCES SANTÉ

DOSSIER

ENDOMÉTRIOSE

L'APPORT DE LA MICRONUTRITION
ET DE LA PHYTOTHÉRAPIE

> P. 8/17



LA PASSIFLORE
DE L'USAGE TRADITIONNEL
À LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

> P. 4/7



QUESTIONS AU
DOCTEUR BÉRENGÈRE ARNAL

L'ENDOMÉTRIOSE
LA PRISE EN CHARGE NATURELLE
DOIT ÊTRE GLOBALE

> P. 20/23



ENDOMÉTRIOSE

L'APPORT DE LA MICRONUTRITION ET DE LA PHYTOTHÉRAPIE

.....

L'endométriose est une maladie chronique dans laquelle l'inflammation et le stress oxydant ont une place importante. En agissant sur ces phénomènes, des micronutriments, des plantes et extraits de plantes vont aider, dans différents cas, à apaiser certaines manifestations de cette maladie qui reste encore bien mystérieuse.





L'endométriose est une maladie gynécologique qui concerne près d'une femme sur dix en âge de procréer. C'est une maladie inflammatoire chronique, œstrogéno-dépendante, parfois asymptomatique ou qui se manifeste par des douleurs chroniques pelviennes, en particulier, au moment des règles. Dans 30 à 50 % des cas, l'endométriose est associée à une infertilité. Elle affecte de surcroît de façon importante la qualité de vie ainsi que la santé psychologique et sexuelle.

L'endométriose est caractérisée par la présence anormale de cellules de l'endomètre, le tissu qui tapisse l'intérieur de l'utérus, en dehors de la cavité utérine. Ces cellules ectopiques forment des glandes épithéliales et du tissu conjonctif. Sous l'influence du cycle hormonal, elles vont saigner chaque mois comme l'endomètre et générer de nombreuses lésions à l'origine d'un processus inflammatoire chronique.

Dans les formes superficielles les moins graves, ces cellules migrent jusqu'au péritoine, l'enveloppe qui entoure les organes pelviens et abdominaux. Dans les formes sévères, dites profondes, la migration ne s'arrête pas là et les cellules peuvent ainsi gagner d'autres organes, et notamment, les ovaires, la vessie ou la paroi intestinale.

L'ADÉNOMYOSE

Elle représente 40 % des cas d'endométriose et prédomine à la quarantaine. Elle est définie par la présence de tissu endométrial, sous forme de kystes, dans le myomètre, le muscle de la paroi utérine. Ces kystes se développent généralement de manière isolée ou par foyers. Ils envahissent rarement l'ensemble du muscle utérin. Importants et nombreux, ils peuvent cependant entraîner son épaissement et sa déformation.

DES FACTEURS DE RISQUE ENCORE PEU IDENTIFIÉS

Il existe peu d'informations sur les causes de l'endométriose, son évolution naturelle et les facteurs qui influent sur sa progression. Son origine est probablement multifactorielle. Quelques grandes cohortes épidémiologiques ont permis d'explorer les facteurs de risque d'endométriose. La plus vaste est celle de 116 430 infirmières américaines âgées de 25 à 42 ans datant de 1989. Elle a permis notamment de confirmer qu'un faible poids de

naissance, des menstruations précoces, un faible indice de masse corporelle et des cycles menstruels de moins de vingt-quatre jours faisaient partie de ces facteurs de risque. Des études ont également souligné le rôle que pourraient jouer les perturbateurs endocriniens. En France, plusieurs études sur l'endométriose sont en cours ou en projet, pour mieux comprendre son étiologie et les facteurs qui influent sur son évolution.

LE RÔLE PRÉPONDÉRANT DE L'INFLAMMATION

L'inflammation joue un rôle prépondérant dans la progression de l'endométriose. Une augmentation de la production de prostaglandines, de certaines cytokines pro-inflammatoires et de facteurs de croissance susceptibles d'induire inflammation, néo-angiogenèse et prolifération d'implants endométriosiques dans la cavité péritonéale, a été observée chez des femmes présentant une endométriose. Les processus inflammatoires induits par la surproduction de ces molécules sont largement responsables de l'apparition des douleurs.

L'IMPLICATION DU STRESS OXYDANT

Un certain nombre de données soutiennent que le stress oxydant pourrait jouer un rôle dans le développement et la progression de l'endométriose, suggérant que des antioxydants pourraient constituer des traitements potentiels. Une augmentation du stress oxydant a en effet été observée dans le sérum de femmes atteintes d'endométriose.

Des travaux indiquent que les cellules endométriales ectopiques contiennent de nombreuses protéines oxydées, signe de la présence d'un stress oxydant. Des chercheurs de l'hôpital Cochin ont ainsi prélevé du liquide péritonéal chez 150 jeunes femmes souffrant d'endométriose et ont recherché des protéines oxydées. Ils ont constaté que les patientes souffrant d'une forme profonde de la maladie présentaient un stress oxydant très important au niveau du péritoine.

L'évaluation des paramètres de stress oxydant dans le sang et le liquide péritonéal de femmes présentant une endométriose montre que l'activité de la glutathion peroxydase et de la superoxyde dismutase, deux enzymes du système endogène de défense antioxydant, était la plus basse chez les femmes ayant la forme de maladie la plus sévère⁽¹⁾, suggérant que contrôler le stress oxydant pourrait représenter une option de traitement.

Des expériences menées *in vitro* indiquent que le fait d'inhiber ce stress oxydant bloque la prolifération des cellules endométriales⁽²⁾. Dans des modèles murins, un traitement par un antioxydant, la N-acétylcystéine, a permis de réduire les lésions endométriosiques.

(1) Amreen S et al., Evaluation of oxidative stress and severity of endometriosis. *J Hum reprod Sci* 2019 Jan-Mar; 12(1): 40-46.

(2) Santulli P et al., *Hum Reprod*, édition en ligne du 5 novembre 2014.

Par ailleurs, des chercheurs de l'Institut Cochin ont trouvé, parmi les cascades de gènes dérégulées dans la lésion de l'endométriose, de nombreux gènes liés au métabolisme du glutathion. Cet antioxydant synthétisé dans l'organisme joue un rôle majeur dans la détoxification du peroxyde d'hydrogène, une molécule impliquée dans le stress oxydant. La perturbation possible de la synthèse du glutathion pourrait expliquer, au moins en partie, l'accroissement du stress oxydant dans les lésions de l'endométriose.

Par ailleurs, plusieurs études indiquent que des femmes souffrant d'endométriose ont des concentrations significativement plus faibles d'antioxydants. La consommation d'antioxydants, vitamines C et E, sélénium et zinc, dans l'alimentation, est inversement corrélée à l'intensité de la maladie⁽³⁾.

L'alimentation peut jouer un rôle important. Des femmes présentant une endométriose ont adopté pendant quatre mois une alimentation riche en antioxydants. Cela a eu pour effets, après seulement deux mois, d'abaisser les marqueurs de stress oxydant, d'accroître les concentrations sériques en vitamines antioxydantes ainsi que l'activité d'enzymes endogènes antioxydantes telles que la superoxyde dismutase ou la glutathion peroxydase⁽⁴⁾.

Par ailleurs, l'administration d'antioxydants semble réduire les douleurs pelviennes. Ainsi, une étude a évalué les effets de la prise d'antioxydants chez 49 femmes âgées de 19 à 41 ans ayant des douleurs pelviennes et un passé d'endométriose et/ou d'infertilité. Elles ont pris quotidiennement pendant huit semaines 1 200 UI de vitamine E et 1 000 mg de vitamine C ou un placebo. Les résultats montrent une réduction des douleurs pelviennes chroniques et des marqueurs de l'inflammation dans le liquide péritonéal⁽⁵⁾.

L'IMPACT POSSIBLE DES HORMONES THYROÏDIENNES

Un lien possible entre les troubles thyroïdiens et l'endométriose a récemment été identifié. En particulier, des études ont montré qu'une auto-immunité thyroïdienne pouvait, dans certains cas, être associée à l'endométriose. L'auto-immunité thyroïdienne est une réaction immunitaire anormale dirigée contre la thyroïde comme on la rencontre dans la maladie de Basedow ou la thyroïdite d'Hashimoto.

Des chercheurs ont mené des études *in vitro* sur des cellules de l'endomètre dans l'utérus et sur des cellules migrantes et *in vivo* sur des modèles animaux. Des tests ont également été réalisés sur des femmes, non malades,

souffrant d'endométriose, présentant ou non une auto-immunité dirigée contre la thyroïde. Les résultats indiquent que les hormones thyroïdiennes T3 et T4 stimulent la multiplication des cellules de l'endomètre hors de la muqueuse utérine. Or, en cas de phénomènes d'auto-immunité dirigés contre la thyroïde, ces deux hormones thyroïdiennes sont produites en très grande quantité. Les chercheurs ont ensuite mis en évidence le fait que les femmes présentant à la fois une endométriose et une auto-immunité thyroïdienne souffrent de douleurs chroniques plus intenses au niveau du pelvis que celles atteintes d'endométriose seule⁽⁶⁾.

UNE DÉFAILLANCE IMMUNITAIRE ENTRERAIT EN JEU

Un mauvais fonctionnement du système immunitaire, avec pour conséquence une inflammation chronique locale, pourrait être à l'origine de la survie des cellules endométriosiques. On observe, outre une incapacité à détruire les cellules endométriales migrantes, une déficience immunologique qui favorise la greffe des cellules ectopiques ainsi que des troubles de l'immunité humorale et cellulaire et la présence d'anticorps qui font classer l'endométriose au nombre des maladies auto-immunes.

LES TRAITEMENTS ALLOPATHIQUES

Le traitement médicamenteux, la chirurgie et l'assistance médicale à la procréation sont actuellement les trois approches utilisées pour soulager les symptômes de l'endométriose et traiter ses éventuelles conséquences sur la fertilité.

Les traitements destinés à soulager les douleurs incluent notamment, des antalgiques, des antispasmodiques, des AINS..., des traitements hormonaux (progestatifs et œstroprogestatifs) qui vont interrompre le cycle ovulatoire responsable des poussées douloureuses.

AUGMENTER LA CONSOMMATION ALIMENTAIRE D'ACIDES GRAS OMÉGA-3

La douleur et les problèmes de fertilité associés à l'endométriose sont au moins en partie liés à une augmentation des prostaglandines PGF2 alpha. C'est en raison de leurs propriétés anti-inflammatoires que les acides gras oméga-3 ont retenu l'attention des chercheurs. Ils jouent en effet un rôle dans la régulation des prostaglandines et des cytokines. Ils exercent cet effet par compétition avec les acides gras oméga-6 pour produire des médiateurs lipidiques anti-inflammatoires⁽⁷⁾.

(3) Guerrero CAH et al., *Endometriosis and deficient intake of antioxidants molecules related to peripheral and peritoneal oxidative stress. Ginecol Obstet Mex* 2006 Jan; 74(1): 20-8.

(4) Mier-Cabrera J et al., *Women with endometriosis improved their peripheral antioxidant markers after the application of a high antioxidant diet. Reproductive biology and endocrinology*, 2009 May, 28; 7: 54.

(5) Santanam N et al., *Antioxidant supplementation reduces endometriosis related pelvic pain in humans. Transl Res* 2013 Mar; 161(3): 189-195.

(6) Peyneau M et al., *Role of thyroid dysimmunity and thyroid hormones in endometriosis. Proc Natl Acad Sci USA* 2019; 116(24): 11894-11899.

(7) Brown J et al., *Endometriosis: an overview of Cochrane review. Cochrane database syst rev* 2014 Mar 10; (3): CD009590.



Sur des modèles animaux d'endométriose, les acides gras oméga-3 réduisent la production locale de prostaglandines et de cytokines ainsi que la taille des lésions⁽⁸⁾. Des études *in vitro* corroborent les résultats obtenus sur animaux et montrent que les acides gras oméga-3 ont des effets suppresseurs sur la survie de cellules d'endomètre⁽⁹⁾.

Par ailleurs, une vaste étude prospective de cohorte a examiné l'alimentation en regard du risque d'endométriose. Elle conclut qu'une augmentation de la consommation d'acides gras oméga-3 pourrait réduire ce risque⁽¹⁰⁾. Un faible rapport oméga-3/oméga-6 a également été associé à des menstruations douloureuses chez des femmes avec une endométriose⁽¹¹⁾. D'autre part, une sup-

PEA, UN TRAITEMENT NOVATEUR DE LA DOULEUR ?

Ces dernières années, des données expérimentales et cliniques, supportant l'implication des mastocytes dans les douleurs associées à l'endométriose ont émergé. Un nombre accru de mastocytes activés a été observé dans les lésions endométriosiques et, en particulier, dans les lésions profondément infiltrées, proches des nerfs et généralement associées aux douleurs pelviennes les plus sévères. Cela suggère que les mastocytes, des cellules du système immunitaire, pourraient contribuer aux douleurs endométriosiques par un effet direct sur la structure nerveuse. En fait, la dérégulation des mastocytes pourrait être responsable d'une libération excessive de cytokines et de facteurs de croissance. Ceux-ci semblent de surcroît favoriser la croissance et l'invasion de l'endomètre ectopique en induisant prolifération et angiogenèse. Les mastocytes pourraient donc constituer une cible novatrice pour des traitements visant à réduire l'inflammation ainsi que l'allodynie et l'hyperalgie chez des femmes souffrant d'endométriose.

Parmi les molécules agissant sur les cellules immunitaires inflammatoires, le PEA, palmitoylethanolamide, est particulièrement intéressant. Il appartient à la grande famille des N-acyléthanolamines qui sont des amides d'acides gras. Le PEA joue un rôle dans la maîtrise des processus inflammatoires en modulant l'activation des mastocytes et en contrôlant le comportement de la microglie. On l'a vu plus haut, le stress oxydant joue également un rôle important dans l'évolution de la maladie. La polydatine, un glycoside du resvératrol avec des activités antioxydantes, est parfois combinée au PEA sous une forme comicronisée dans le traitement des douleurs associées à l'endométriose⁽¹²⁾. Des essais précliniques ont montré que le PEA ultramicronisé seul ou comicronisé avec de la polydatine réduit de façon significative les indices comportementaux des douleurs utérines et urétérales et diminue la formation de kystes^{(13) (14)}. Par ailleurs, chez des femmes, le PEA et la polydatine comicronisés ont nettement réduit la douleur pelvienne chronique associée à l'endométriose, seuls ou combinés à des traitements hormonaux ou anti-inflammatoires⁽¹⁵⁾. Enfin, dans une étude ouverte, 30 femmes diagnostiquées avec une endométriose avec un désir d'enfant ont pris deux fois par jour pendant dix jours du PEA ultramicronisé, puis du PEA et de la polydatine comicronisés deux fois par jour pendant quatre-vingts jours. À la fin du traitement, les douleurs pelviennes chroniques, la dyspareunie profonde, la dysménorrhée et la dyschésie ont été améliorées chez toutes les femmes, de même que leur qualité de vie et leur bien-être psychologique. Des études contrôlées contre placebo et en double aveugle sont nécessaires pour évaluer les effets bénéfiques de ces traitements sur une vaste population⁽¹⁶⁾.

(8) Netsu S et al., Oral eicosapentaenoic acid supplementation as possible therapy for endometriosis. *Fertil Steril* 2008 Oct, 90 (4 Suppl): 1496-1502.

(9) Gazvani MR et al., High omega-3:omega-6 fatty acids ratios in culture medium reduce endometrial-cell survival in combined endometrial gland and stromal cell culture from women with and without endometriosis. *Fertil Steril* 2001 Oct; 76(4): 717-722.

(10) Missmer SA et al., A prospective study of dietary fat consumption and endometriosis risk. *Hum reprod* 2010 Jun, 25(6): 1528-1535.

(11) Deutch B. Painful menstruation and low intake of n-3 fatty acids, *Ugeskr Laeger* 1996 Jul 15, 158(29): 4195-4198.

(12) Indraccolo U et al., Effect of palmitoylethanolamide-polydatin combination on chronic pelvic pain associated with endometriosis: preliminary observations. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010 May, 150(1): 76-9.

(13) Luvone T et al., Ultramicronized palmitoylethanolamide reduces viscerovisceral hyperalgesia in a rat model of endometriosis plus ureteral calculosis: role of mast cells. *Pain* 2016 Jan; 157(1): 80-91.

(14) Di Paola R et al., Co-micronized palmitoylethanolamide/Polydatin treatment causes endometriotic lesion regression in a rodent model of surgically induced endometriosis. *Front Pharmacol* 2016; 7: 382.

(15) Giugliano E et al., The adjuvant use of N-palmitoylethanolamide and transpolydatin in the treatment of endometriotic pain. *Eur Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013 Jun; 166(2): 209-213.

(16) Stochino Loi E et al., Effect of ultramicronized-palmitoylethanolamide and co-micronized palmitoylethanolamide/polydatin on chronic pelvic pain and quality of life in endometriosis patients: an open-label pilot study. *Int J Womens Health* 2019, 11: 443-449.



«...des résultats sur le curcuma⁽³¹⁾. Cependant, ces études ont confirmé que les données issues de l'application de 40 mg par jour de curcuma pendant quatre semaines ont une efficacité comparable avec un placebo, ce qui ne peut être un indicateur que l'on s'agit d'un placebo⁽³²⁾».

Le curcuma pourrait également être intéressant lorsqu'il est combiné avec d'autres plantes à des propriétés anti-inflammatoires. Une étude récente a ainsi suggéré qu'un mélange à base de curcuma avec l'indigo de terre soignée d'Andromeda en ajoutant un traitement de vitamine D pendant 12 à 17⁽³³⁾. Le curcuma peut également être combiné avec d'autres plantes à des propriétés anti-inflammatoires.

LETTRES ET RÉGULATION HORMONALE

Les tests de gestion de la santé sont souvent effectués de manière à évaluer l'efficacité de la gestion de la santé. Les données de la gestion de la santé sont souvent effectuées de manière à évaluer l'efficacité de la gestion de la santé. Les données de la gestion de la santé sont souvent effectuées de manière à évaluer l'efficacité de la gestion de la santé.

Le curcuma est traditionnellement utilisé pour traiter différents problèmes de santé de la femme. Le curcuma est traditionnellement utilisé pour traiter différents problèmes de santé de la femme. Le curcuma est traditionnellement utilisé pour traiter différents problèmes de santé de la femme.

Le curcuma est un composé naturel. Le curcuma est un composé naturel.

Le curcuma est un composé naturel. Le curcuma est un composé naturel. Le curcuma est un composé naturel. Le curcuma est un composé naturel. Le curcuma est un composé naturel. Le curcuma est un composé naturel.

Le curcuma est un composé naturel. Le curcuma est un composé naturel. Le curcuma est un composé naturel. Le curcuma est un composé naturel. Le curcuma est un composé naturel. Le curcuma est un composé naturel.

⁽³¹⁾ https://doi.org/10.1002/ajim.14000
⁽³²⁾ https://doi.org/10.1002/ajim.14000
⁽³³⁾ https://doi.org/10.1002/ajim.14000

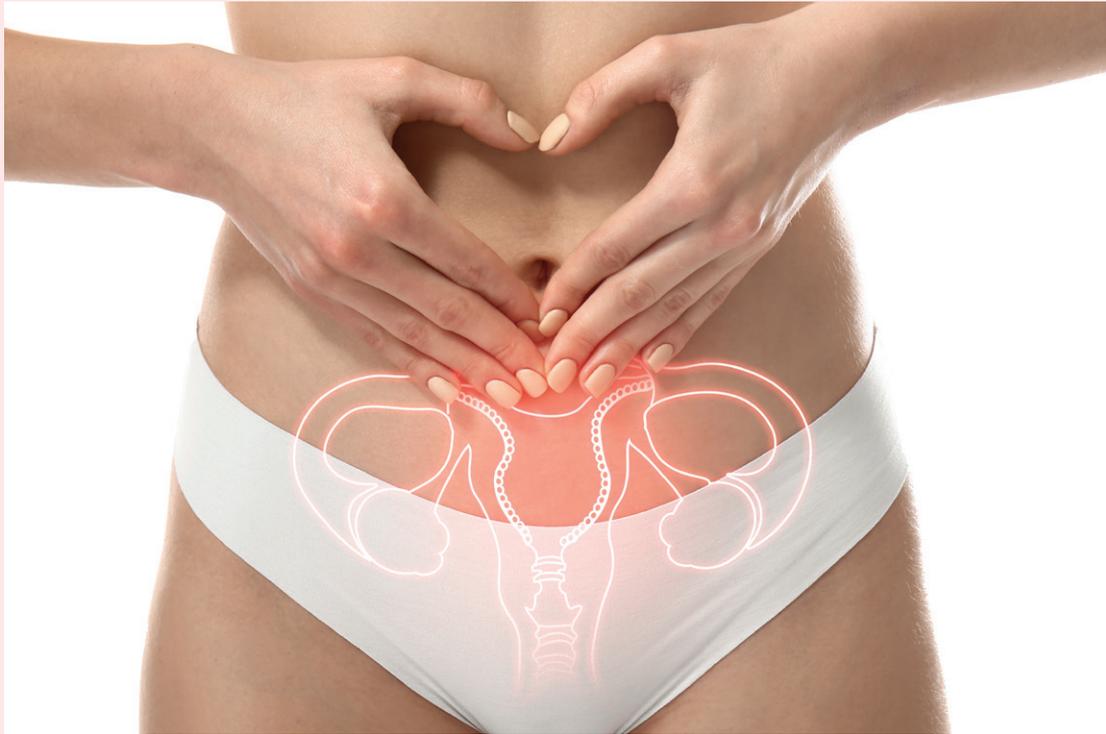
«...des résultats sur le curcuma⁽³¹⁾. Cependant, ces études ont confirmé que les données issues de l'application de 40 mg par jour de curcuma pendant quatre semaines ont une efficacité comparable avec un placebo, ce qui ne peut être un indicateur que l'on s'agit d'un placebo⁽³²⁾».

Le curcuma pourrait également être intéressant lorsqu'il est combiné avec d'autres plantes à des propriétés anti-inflammatoires.

LES PROPRIÉTÉS PROMETTEUSES DU CURCUMA

Curieusement, compte tenu des propriétés de la curcumine, son principal principe actif, il existe relativement peu d'études sur le rôle que le curcuma pourrait jouer dans l'endométriose. La curcumine pourrait en effet avoir des effets bénéfiques en agissant sur l'inflammation, le stress oxydant, l'invasion et l'adhésion, l'apoptose et l'angiogenèse. Des études cellulaires montrent que la curcumine diminue l'inflammation dans le liquide péritonéal de femmes souffrant d'endométriose en intervenant notamment sur la voie de signalisation du facteur nucléaire kappa B.

L'administration de curcumine à des souris est associée à une réduction de la progression des lésions et à l'activation de l'apoptose. De plus, sur des modèles animaux, elle diminue le poids et le volume des tissus endométriosiques de façon dose-dépendante⁽³²⁾.



PLANTES & DYSMÉNORRHÉE

L'algoménorrhée, que l'on appelle souvent à tort dysménorrhée, est le terme qui désigne l'ensemble des douleurs qui surviennent au moment des règles. Elle apparaît classiquement le deuxième jour et dure jusqu'à leur fin. Elle peut même commencer avec leur survenue. Elle s'associe dans le cas de l'endométriose à des douleurs pelviennes sans rythme mais comportant une recrudescence prémenstruelle.

L'hypersécrétion de prostaglandines par l'endomètre serait un des principaux facteurs à l'origine de l'algoménorrhée. Leur synthèse est augmentée par l'estradiol et diminuée par la progestérone. On observe, en effet, généralement un taux élevé de prostaglandines chez les femmes souff-

rant d'algoménorrhée qui se traduit par une surexpression de l'enzyme cyclo-oxygénase 2. Les prostaglandines provoquent de fortes contractions utérines et augmentent la sensibilité nerveuse périphérique.

Les AINS sont souvent prescrits en première intention. Leurs nombreux effets secondaires incitent les femmes à rechercher des solutions alternatives. De nombreuses plantes et épices sont traditionnellement utilisées pour lutter contre l'inflammation et soulager les douleurs. Elles seront surtout efficaces sur les dysménorrhées et probablement beaucoup moins sur les douleurs chroniques de l'endométriose.

